



## INDICATION AMM

Le crizotinib est un agent antinéoplasique et le premier inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) dans le cancer du poumon.

Crizotinib est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un **cancer du poumon non à petites cellules** (CBNPC) localement avancé ou métastatique ALK+.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE

Médicament soumis à **prescription hospitalière** (LISTE I). Prescription **réservée** aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

## PRESENTATIONS ET CARACTÉRISTIQUES

Les présentations disponibles sont :

- boîte de 60 gélules, blanc opaque et rose opaque, dosées à **200 mg** (5162,40€)
- boîte de 60 gélules, rose opaque, dosées à **250 mg** (5162,40€)

A conserver à une **température inférieure à 25°C. Conserver hors de la portée des enfants.**

## POSOLOGIE

La posologie initiale est de **250 mg deux fois par jour** en continu.

Une interruption de l'administration et/ou une diminution de dose peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle : soit 200 mg par voie orale deux fois par jour, soit 250 mg en prise unique par jour.

## INTERACTIONS

En raison de son métabolisme hépatique via le CYP 3A4, les inhibiteurs ou inducteurs du CYP 3A4 modifient la concentration de crizotinib. Liste ci-dessous :

INHIBITEURS du CYP 3A4 : augmentation de la toxicité du crizotinib	INDUCTEURS du CYP 3A4 : moindre efficacité du crizotinib
Pamplemousse (jus et pulpe) Amiodarone, quinidine, nifédipine Diltiazem, vérapamil Antifongiques azolés Macrolides Inhibiteurs de protéase	Anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital Anti-infectieux : rifampicine, rifabutine, efavirenz, névirapine, Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> ) Corticoïdes à fortes doses

La liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être établie.

Crizotinib agit sur la concentration des médicaments substrats du CYP 3A4 en augmentant leurs concentrations (statines, triazolam...). Il peut interagir avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des médicaments pouvant induire des torsades de pointes et avec des médicaments bradycardisants (association déconseillée : dompéridone, sétrons, chlorpromazine biphosphonates).

Surveillance périodique initiale avec ECG et dosages des électrolytes, puis si traitement associé allongeant le QT.

Surveillance transaminases à l'initiation du traitement, puis hebdomadaire pendant 2 mois puis mensuelle.

Surveillance régulière de la créatinine et de la NFS.

Tisanes ou préparation de phytothérapie : attention aux plantes dont les interactions sont mal connues.

## EFFETS INDESIRABLES

**Neutropénie, anémie**



La surveillance hématologique est réalisée par un hémogramme complet : avant le début du traitement, chaque semaine pendant les 8 premières semaines du traitement, puis 1 fois par mois.



Une adaptation du traitement (arrêt et réduction de posologie) en fonction des résultats est à voir avec l'oncologue.

<b>Troubles visuels</b>	⇒ Classique, le plus souvent en faible luminosité : stries lumineuses, flashes visuels, dédoublement des contours.	⇒ Un examen ophtalmologique doit être envisagé seulement en cas de baisse d'acuité visuelle.
<b>Nausées et vomissements</b>	⇒ Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	⇒ Traitement antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si plus d'un vomissement par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.
<b>Diarrhées</b>	⇒ Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Un traitement préventif anti-diarrhéique est envisageable.	⇒ Surveillance particulière chez les patients de plus de 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si au moins 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
<b>Œdèmes périphériques</b>	⇒ Multi factoriels et de survenues progressives	⇒ Eliminer les étiologies cardiaques et rénales. Eviter les diurétiques hypokaliémiants.
<b>Constipation</b>	⇒ Privilégier une bonne hydratation, une alimentation riche en fibre et une activité physique régulière.	⇒ Le patient devrait boire 2 litres d'eau par jour. En cas de constipation prolongée, mise en place d'un traitement par laxatifs, anti-sécrétoires limitant le risque d'hypokaliémie.
<b>Dyspnée, toux</b>	⇒ Bilan pulmonaire régulier. Surveillance renforcée en cas d'infections respiratoires, irradiation, chimiothérapie.	⇒ En cas de majoration de toux ou de dyspnée, une recherche de pneumopathie interstitielle doit être effectuée. En cas de suspicion du diagnostic, voir avec le spécialiste pour un arrêt du traitement.
<b>Troubles cardiaques, bradycardie, allongement de l'intervalle QT</b>	⇒ La bradycardie est habituelle et sans retentissement clinique. Evaluation de l'intervalle QT avant le traitement (ECG). Surveiller périodiquement la kaliémie et la magnésémie. Correction d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie avant la mise en route du traitement.	⇒ Prudence en cas d'antécédents cardiaques, de traitements anti-arythmiques ou allongeant le QT. En cas d'arythmie, arrêter le traitement et faire pratiquer un ECG de contrôle à la recherche d'un allongement de l'espace QT. Surveillance ECG en cas d'ajout de traitement à risque d'allongement du QT.
<b>Toxicité hépatique</b>	⇒ Transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines doivent être évaluées avant l'initiation du traitement puis de façon hebdomadaire pendant deux mois puis mensuel.	⇒ Si altérations sévères, consulter le spécialiste pour modification ou arrêt du traitement.
<b>Fatigue</b>	⇒	⇒ Elle doit faire rechercher un hypogonadisme, à supplémenter si hypotestostéronémie.

## RECOMMANDATIONS À DONNER AUX PATIENTS



**Contactez rapidement le médecin** en cas de :

- signes d'infection, essoufflement, toux anormale
- signes d'atteintes cardiaques ou hépatiques
- baisse d'acuité visuelle
- rechercher pancréatite si douleurs abdominales

Crizotinib se prend quotidiennement **en deux prises par jour indifféremment par rapport au repas**. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire toujours au même moment de la journée et toujours au même moment par rapport au repas. Les gélules ne doivent être ni écrasées, ni dissoutes et ni ouvertes.

Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. **Le patient doit préciser à son médecin ou pharmacien, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.** Crizotinib ne doit pas être administré pendant la grossesse et l'allaitement.

Ne pas consommer de **pamplemousse ou de jus de pamplemousse** au cours du traitement qui augmente la toxicité. Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.

En cas d'oubli d'une prise de **moins de 6 heures**, prendre la dose.

En cas d'oubli d'une prise de **plus de 6 heures**, ne pas prendre la dose. Prendre la dose habituellement prescrite au moment suivant.